

Thromboembolic reaction following vessel wall injury in arterioles and venules

Citation for published version (APA):

Oude Egbrink, M. (1989). *Thromboembolic reaction following vessel wall injury in arterioles and venules*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg.
<https://doi.org/10.26481/dis.19891019mo>

Document status and date:

Published: 01/01/1989

DOI:

[10.26481/dis.19891019mo](https://doi.org/10.26481/dis.19891019mo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Vessel wall injury leads to an interaction between blood platelets and the damaged vessel wall. This process is influenced simultaneously by a variety of factors. It was the aim of the present study to investigate platelet-vessel wall interactions following vessel wall injury *in vivo* and to obtain more insight into the role of some physiological variables in this interaction. Intravital microscopy was used to investigate in arterioles and venules of the rabbit mesentery the thromboembolic reaction, i.e. the formation of a thrombus and the subsequent process of embolization, evoked by vessel wall injury.

A method was developed to inflict to the microvessels (diameter 20 to 40 μm) a small, standardized mechanical trauma by puncture with a glass micropipet (tip diameter 6 to 8 μm ; chapter 4). Following induction of the injury thrombus formation started immediately. Bleeding times were short, on the average less than 2 s, and did not differ in arterioles and venules. Within 2 s following puncture the thrombus grew to its maximal height of about 65% of the vessel diameter in both vessel types. In most vessels platelets continued to adhere to the downstream side of the thrombi. Parts of such thrombi embolized, leaving the height of the stationary thrombus virtually unaffected. This process of embolization was significantly different in arterioles and venules; the duration of embolization was about 6 times longer, and 6 times more emboli were produced, in arterioles than in venules.

Initial mean red blood cell velocity and reduced velocity, which is a measure of wall shear rate, were on the average slightly higher in arterioles than in venules. The difference in thromboembolic reaction, however, still existed when groups of vessels with similar fluid dynamic conditions were compared (chapter 4). Therefore, the initial fluid dynamic conditions were not responsible for the difference in thromboembolic reaction between arterioles and venules. This also holds for the fluid dynamic changes as a consequence of the formation of the thrombus itself. The effective size of the thrombus and, hence, the degree of stenosis induced by the thrombus was similar in arterioles and venules. Thrombus formation also induced similar changes in blood flow and reduced velocity in both vessel types (chapter 5). In addition, no direct relation was



found between fluid dynamic factors and the thromboembolic reaction, indicating that platelet-vessel wall interactions in these mesenteric microvessels were not dependent on fluid dynamic conditions, at least within the range studied.

An alternative explanation for the observed difference in reaction could be the different intravascular blood gas and pH values in arterioles and venules, because *in vitro* studies have shown that changes in $p\text{CO}_2$ and pH can influence platelet aggregation. Changing the systemic blood gas and pH values towards hypercapnic and hypoxic conditions, similar to those normally present in venules (chapter 6), did indeed induce a decrease in the rate of embolus production in both arterioles and venules. However, this intervention did not influence the number of emboli produced, indicating that the different blood gas and pH values in arterioles and venules are not responsible for the difference in thromboembolic reaction between both vessel types. The decrease in rate of embolus production in hypercapnic/hypoxic conditions might have been due to a direct effect on the platelets, the vessel wall or both. The aggregation of rabbit platelets, as induced *in vitro* by several platelet stimulating agonists alone or in combination (chapter 7), appeared to be reduced in hypercapnic conditions. Hypoxia only reduced thrombin induced platelet aggregation. It cannot be excluded that vessel wall functions are also influenced by changes in blood gas and pH values.

A striking phenomenon in the exposed rabbit mesentery is the presence of rolling and, to a lesser extent, sticking or adhering leukocytes in venules, but not in arterioles. The presence of rolling leukocytes, i.e. leukocytes that travel along the wall at a clearly lower velocity than the red blood cells, may offer an explanation for the difference in thromboembolic reaction between arterioles and venules (chapter 8). When the number of rolling leukocytes was higher than about 20 per minute the number of emboli produced per venule appeared to decrease below the arteriolar level of embolus production. This finding could be explained by a direct effect of leukocytes on platelets, or might reflect a change in endothelial functioning, which influences the behavior of both leukocytes and platelets. Sticking leukocytes, which were only present in low numbers, did not appear to influence the thromboembolic reaction. On the other hand, leukocyte rolling itself was influenced by the thromboembolic reaction. The number of rolling leukocytes was lower downstream than upstream of a thrombus. This difference could not be explained by fluid dynamic changes, as induced by the thrombus, or inclusion of leukocytes in the emboli produced by the thrombus. Substances produced by aggregated platelets in the thrombus or by the damaged vessel wall might be responsible for the "disappearance" of rolling leukocytes. The results described in chapter 8 suggest that *in vivo* mutual functional interactions exist between leukocytes and platelets, while vascular cells may also be involved.

Pretreatment of the rabbits with high doses of aspirin, which inhibits the formation of prostaglandins that may play a role during the thromboembolic reaction, had different effects in arterioles and venules, but did not result in a disappearance of the difference in thromboembolic reaction between both vessel types (chapter 9). In arterioles, but not in venules, the period of embolization was significantly prolonged by aspirin treatment. In venules, however, a decrease in the rate of embolus production

was induced, while this rate was not influenced in arterioles. The effects of aspirin could not be explained by fluid dynamic factors or, in the venules, by changes in leukocyte rolling. Therefore, the involvement of platelet activating prostaglandins, like thromboxane A₂, and platelet inhibiting prostaglandins, like prostacyclin, in the thromboembolic reaction appears to differ in arterioles and venules.

The findings of the present study suggest that, beside a possible direct effect of rolling leukocytes on the venular reaction, the difference in thromboembolic reaction between arterioles and venules has to be the result of differences in vessel wall functions between both vessel types, other than prostaglandin production. In view of the ultrastructural appearance of the embolizing part of a thrombus, being a loosely packed mass of discoid platelets still containing most of their secretory vesicles (chapter 10), one or more 'weak' platelet activating substances like ADP may play an important role in platelet activation during the embolization period, although other activators like thrombin may also be involved. Differences in local availability of such substances in arterioles and venules during the embolization phase may be the origin of the difference in thromboembolic reaction.



SAMENVATTING

THROMBO-EMBOLISCHE REACTIE NA BESCHADIGING VAN DE VAATWAND IN ARTERIOLEN EN VENULEN

Wanneer bij een verwonding bloedvaten beschadigd raken, dan resulteert dit in een bloeding. Om het verlies van bloed zoveel mogelijk te beperken worden er in het lichaam mechanismen in werking gesteld die ervoor zorgen dat de bloeding stopt. Deze mechanismen worden aangeduid met hemostase of thrombose. Wanneer een vat is doorgesneden wordt de bloeding gestopt door de vorming van een (zogenoemde) hemostatische plug die het vat afsluit (hemostase). Wanneer er sprake is van een klein gat in de wand, dan wordt dit gedicht door een prop (thrombus) die zich binnen in het vat vormt (thrombose).

In de onderzoeken, die beschreven staan in dit proefschrift, is met behulp van een speciale lichtmicroscop de reactie bestudeerd die volgt op een vaatwandbeschadiging in hele kleine bloedvaten van levende, verdoofde konijnen (*in vivo*). Deze reactie bestaat uit de vorming van een thrombus binnen in het vat, gevolgd door het afbreken (embolisatie) van stukken van deze thrombus. Dit proces wordt daarom thrombo-embolische reactie genoemd. In deze samenvatting zal eerst ter inleiding een korte beschrijving gegeven worden van het bloed en de bloedsomloop. Daarna volgt een beschrijving van het doel van het onderzoek en de gehanteerde onderzoeksmethode. Vervolgens worden de thrombo-embolische reactie en de meest belangrijke resultaten van het onderzoek besproken.

Inleiding

Het bloed. Om ervoor te zorgen dat alle cellen in het lichaam goed kunnen functioneren is het noodzakelijk dat zij continu worden voorzien van voldoende zuurstof en voedingsstoffen, terwijl koolzuur en afvalstoffen moeten worden afgevoerd. Het bloed is verantwoordelijk voor dit transport. Bloed is een vloeistof waarin zich naast onder andere eiwitten, zouten en de hierboven genoemde voedings- en afvalstoffen



drie verschillende typen bloedcellen bevinden. De rode bloedcellen, die ongeveer 40% van het volume van het bloed innemen, dragen zorg voor het transport van zuurstof en koolzuur. Witte bloedcellen, de minst voorkomende bloedcellen, vervullen een belangrijke functie bij de afweer tegen lichaamsvreemde organismen, zoals bacteriën en virussen. Het bloedplaatje is het derde en tevens kleinste type bloedcel. Bloedplaatjes zijn onmisbaar bij het stoppen van een bloeding na beschadiging van een bloedvat. Bij de processen beschreven in dit proefschrift is dan ook vooral het gedrag van de bloedplaatjes van belang.

Hoewel bloedplaatjes in een intact bloedvat regelmatig in contact komen met de vaatwand, worden ze hierdoor niet geactiveerd. Na een beschadiging van de vaatwand treedt echter activatie van bloedplaatjes op, waardoor ze zich gaan hechten aan de beschadigde wand (adhesie) en aan elkaar (aggregatie) (hoofdstuk 2). Op deze wijze groeit op de plek van de beschadiging een plaatjesprop (thrombus genoemd), die het gat in de wand afsluit en zo de bloeding stopt. De plaatjesprop wordt vervolgens verstevigd door een netwerk van draden (fibrine). Deze draden vormen het eindproduct van de stolling, een keten van reacties tussen verschillende eiwitten die zich in het bloed bevinden. Dit proces wordt ook in gang gezet door de vaatwandschadiging.

De bloedsomloop. Om alle lichaamscellen te bereiken wordt het bloed door het hart rond gepompt via een netwerk van bloedvaten, dat zich tot alle delen van het lichaam uitstrekt. Vanuit het hart wordt het bloed gepompt in grote vaten met een stevige, elastische wand, de slagaders of arteriën. Deze vaten vertakken zich steeds verder in kleinere vaten (arteriolen) tot ze uiteindelijk uitmonden in de kleinste bloedvaatjes, de haarvaten of capillairen. In de haarvaten vindt de uitwisseling plaats van stoffen tussen bloed en lichaamscellen. Het bloed wordt vanuit de haarvaten afgevoerd via kleine vaten (venulen), die samenvloeien tot steeds grotere vaten, de aders of venen, welke het bloed terugvoeren naar het hart.

De wanden van de bloedvaten bestaan uit verschillende lagen cellen. De binnenste laag wordt in alle bloedvaten gevormd door een aaneengesloten laag platte cellen, de endotheelcellen. Deze cellaag wordt omgeven door een aantal lagen spiercellen, met daaromheen bindweefsel. Zowel het aantal lagen spiercellen als de dikte van de bindweefsellaag varieert en hangt af van het type bloedvat. In de haarvaten zijn deze twee buitenste lagen zelfs geheel afwezig.

Het onderzoek. In het onderzoek beschreven in dit proefschrift is de reactie van de bloedplaatjes op een vaatwandschadiging onderzocht in het kleinste formaat slagaders en aders, de arteriolen en venulen. De diameter van deze vaatjes varieerde van één-vijftigste tot één-vijfentwintigste millimeter (20 tot 40 μm). De wand van zowel arteriolen als venulen bestaat uit de endotheelcellaag, één laag spiercellen en een hele dunne laag bindweefsel.

Uit onderzoek aan geïsoleerde endotheelcellen en spiercellen is gebleken dat onder normale omstandigheden deze cellen ertoe bijdragen dat bloedplaatjes zich niet aan de vaatwand en aan elkaar hechten. Wanneer daarentegen de endotheelcellen en

spiercellen beschadigd worden treedt een verandering op in hun functioneren en blijken zij de vorming van een plaatjesprop of thrombus te kunnen stimuleren (hoofdstuk 2). Deze gegevens suggereren dat bij de reacties die in een bloedvat optreden na beschadiging van de wand niet alleen de bloedplaatjes maar ook de cellen in de vaatwand een belangrijke rol spelen. Het is echter de vraag of vaatwandcellen en bloedplaatjes in een levend organisme (*in vivo*) net zo functioneren als cellen, die uit het lichaam zijn geïsoleerd (*in vitro*). In een levend organisme is er bovendien sprake van een groot aantal andere factoren, zoals het stromingsgedrag en de zuurgraad van het bloed, die de interactie tussen bloedplaatjes en de vaatwand zouden kunnen beïnvloeden. Ook is het mogelijk dat cellen in de wand van verschillende typen bloedvaten op verschillende wijze functioneren, zowel onder normale omstandigheden als na een beschadiging.

Het doel van dit proefschrift was om *in vivo* de interacties tussen bloedplaatjes en de vaatwand na een vaatwandbeschadiging te bestuderen in twee verschillende typen bloedvaten (arteriolen en venulen). Daarnaast werd de invloed van verschillende omgevingsfactoren op deze interacties onderzocht.

Methoden

Door gebruik te maken van een microscoop die geschikt is om levende preparaten te bekijken (intravitaal microscoop) was het mogelijk de reacties na een vaatwandbeschadiging te bestuderen in arteriolen en venulen van een levend organisme (*in vivo*). Gewerkt werd met arteriolen en venulen in het darmvlies van het levende, verdoofde konijn. Het darmvlies kan gemakkelijk worden blootgelegd en is vanwege zijn geringe dikte en goede doorzichtbaarheid een zeer geschikt weefsel om reacties, die zich afspelen binnen in bloedvaten, microscopisch te bestuderen.

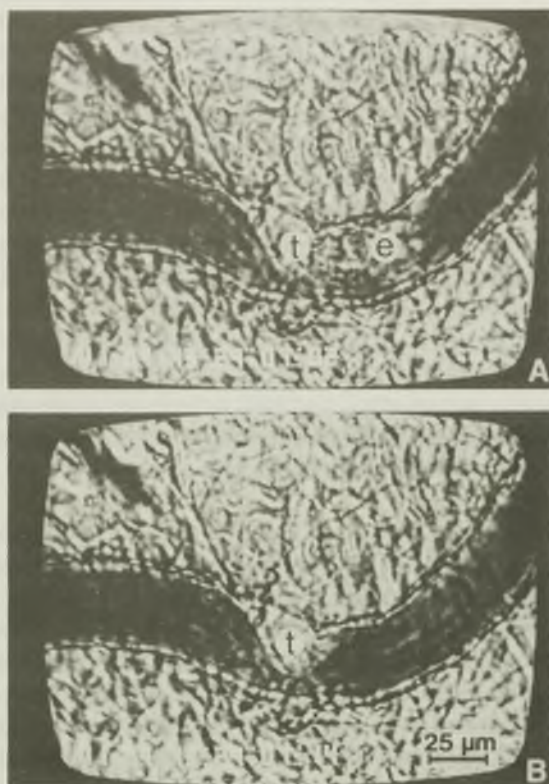
Een vaatwandbeschadiging werd aangebracht door de wand van een arteriole of venule onder microscopische controle aan te prikken met een glazen naaldje (micropipet). Een micropipet werd gemaakt van een glazen buisje, waaraan onder verhitting een hele fijne punt werd getrokken; deze punt werd naderhand afgebroken tot een diameter van 6 tot 8 μm . Ten gevolge van het aanprikken van een vaatwand ontstond een gat in die wand, groot genoeg voor rode bloedcellen om uit het bloedvat te ontsnappen: er ontstond een bloeding. In zowel arteriolen als venulen stopte deze bloeding gemiddeld binnen enkele seconden.

Van elk vat, waarvan de wand werd aangeprikt, werden zowel vóór als na het prikken de microscopische beelden gedurende 10 minuten via een TV-camera vastgelegd op videoband. Na afloop van de experimenten werden deze videobeelden geanalyseerd.

De thrombo-embolische reactie

Onmiddellijk na het beschadigen van de vaatwand begon in elk bloedvat de thrombo-embolische reactie (hoofdstuk 4). Door de hechting van geactiveerde bloedplaatjes aan de beschadigde vaatwand en aan elkaar werd binnen enkele seconden een





FIGUUR 1 De thrombo-embolische reactie na het aanprikken van de wand in een arteriole (stromingsrichting van links naar rechts). Er heeft zich een thrombus (t) gevormd, die aan de stroomafwaartse zijde verder uitgroeit (A), totdat dit nieuw gevormde stuk (embolus; e) afbreekt en wordt weggevoerd met het bloed (embolisatie). De thrombus zelf blijft daarbij vrijwel onveranderd op zijn plaats (B). Het tijdsverschil tussen beide opnames is 0.12 s.

thrombus gevormd, die meestal doorgroeide tot een hoogte van 60 tot 70% van de diameter van het vat (Figuur 1). In de meeste vaten ging het activatie proces van de bloedplaatjes gedurende een langere periode door, hetgeen resulteerde in het verder uitgroeien van de thrombus aan stroomafwaartse zijde. Van tijd tot tijd brak zo'n nieuw gevormd stuk van de thrombus af (embolus) om te worden weggevoerd met het bloed (Figuur 1). Dit proces van embolisatie stopte na verloop van tijd, terwijl de thrombus zelf op zijn plaats bleef.

Voor elk vat, waarvan de wand werd aangeprikt, werd de duur van de bloeding gemeten, de hoogte van de thrombus, het aantal emboli dat gevormd werd evenals de duur en snelheid van het proces van embolisatie.

Reactie in arteriolen en venulen

Het meest opvallende resultaat, dat in alle experimenten terugkeerde, was dat onder normale omstandigheden het proces van embolisatie 4 tot 6 keer langer doorging in de arteriolen dan in de venulen (hoofdstukken 4, 6 en 9). Omdat de snelheid van embolisatie in beide typen bloedvaten ongeveer gelijk was, werden ook 4 tot 6 keer zoveel emboli gevormd in arteriolen dan in venulen. Zowel de duur van de bloeding als de hoogte van de thrombus bleek niet te verschillen in beide typen bloedvaten, terwijl ook de grootte van de emboli overeenkomstig bleek te zijn (hoofdstuk 6).

Invloed van omgevingsfactoren

Stromingsgedrag van het bloed. In de meeste weefsels van het lichaam stroomt het bloed met een hogere snelheid door de arteriolen dan door de venulen. Omdat *in vitro* onderzoek heeft uitgewezen dat bloedplaatjes sneller worden geactiveerd bij een toenemende stromingssnelheid, is in alle vaten die werden aangeprikt naast de diameter ook de stromingssnelheid van het bloed gemeten. In het darmvlies bleek de stromingssnelheid ook hoger te zijn in de arteriolen dan in de venulen, alhoewel het verschil klein en de overlap groot was. Dit (kleine) verschil in stromingssnelheid bleek echter niet verantwoordelijk te zijn voor het verschil in thrombo-embolische reactie tussen arteriolen en venulen: ook wanneer alleen de reacties in vaten met vergelijkbare diameters en stromingssnelheden werden vergeleken bleek de thrombo-embolische reactie te verschillen tussen arteriolen en venulen (hoofdstuk 4).

Zowel de mate van vaatvernauwing, ten gevolge van de aanwezigheid van de thrombus, als het effect van een gelijksoortige vaatvernauwing op de doorstroming bleken niet te verschillen in arteriolen en venulen. Het verschil in embolisatie tussen deze vaten kan daarom ook niet verklaard worden uit verschillen in veranderingen in het stromingsgedrag van het bloed ten gevolge van de thrombusvorming (hoofdstuk 5).

Bloedgassen en zuurgraad. Ten gevolge van de uitwisseling van zuurstof en koolzuur in de haarvaten is de zuurstofconcentratie lager en de koolzuurconcentratie hoger in de venulen dan in de arteriolen. De hogere koolzuurconcentratie in de venulen heeft ook een hogere zuurgraad (ofwel een lagere pH) tot gevolg. Experimenten met geïsoleerde bloedplaatjes, meestal van menselijke herkomst, hebben aangetoond dat dergelijke bloedplaatjes sneller konden worden gestimuleerd bij een lage zuurgraad en een lage koolzuurconcentratie dan bij meer normale omstandigheden. Daarom werd onderzocht of *in vivo* de verschillen in zuurgraad, koolzuur- en zuurstofconcentratie tussen venulen en arteriolen verantwoordelijk waren voor het verschil in thrombo-embolische activiteit tussen beide typen bloedvaten (hoofdstuk 6). Voor dit doel werden konijnen beademd met een zodanig mengsel van gassen dat in de arteriolen de koolzuurconcentratie en de zuurgraad omhoog gingen (hypercapnia) en de zuurstofcon-



concentratie zakte (hypoxia) tot nivo's die onder normale omstandigheden aanwezig zijn in venulen. Deze behandeling resulteerde in een beperkte daling in de snelheid van embolisatie, zowel in arteriolen als venulen. Het verschil in het aantal geproduceerde emboli en de duur van de embolisatie bleef echter bestaan. Dit betekent dat de verschillen in zuurgraad, en koolzuur- en zuurstofconcentratie tussen arteriolen en venulen niet verantwoordelijk zijn voor het verschil in thrombo-embolische reactie tussen deze bloedvaten.

De daling in snelheid van embolisatie, die gevonden werd in zowel arteriolen als venulen na de veranderingen in zuurgraad, en koolzuur- en zuurstofconcentratie, kan het gevolg zijn van een direct effect van deze veranderingen op het gedrag van de bloedplaatjes zelf, op het functioneren van cellen in de vaatwand of op beide. Om te onderzoeken of de aggregatie van bloedplaatjes beïnvloed wordt door dergelijke veranderingen werden *in vitro* met bloedplaatjes uit konijnbloed aggregatie-testen uitgevoerd (hoofdstuk 7). De aggregatie van deze bloedplaatjes, opgewekt met stoffen waarvan bekend is dat ze in het lichaam bloedplaatjes kunnen stimuleren, bleek af te nemen in omstandigheden met een relatief hoge koolzuurconcentratie en zuurgraad (hypercapnia). Een lage zuurstofconcentratie (hypoxia) had minder effect; alleen de aggregatie opgewekt met thrombine bleek te dalen. Het is niet uitgesloten dat behalve het gedrag van bloedplaatjes ook het functioneren van vaatwandcellen beïnvloed wordt door veranderingen in zuurgraad, en koolzuur- en zuurstofconcentraties.

Witte bloedcellen. Een opvallend fenomeen in het blootgelegde darmvlies is de aanwezigheid van witte bloedcellen (leukocyten) die zich met een opvallend lage snelheid al rollend langs de wand van venulen voortbewegen. Dit verschijnsel wordt nooit waargenomen in arteriolen. Het is mogelijk dat deze witte bloedcellen, die zich gedurende relatief lange tijd in een venule bevinden, stoffen produceren die de interactie tussen bloedplaatjes en de vaatwand bij een vaatwandbeschadiging kunnen beïnvloeden. Inventarisatie van het aantal rollende witte bloedcellen vlak voor het aanprikken van de wand en het optreden van de thrombo-embolische reactie na het aanprikken wees uit dat in venulen met weinig rollende witte bloedcellen het aantal geproduceerde emboli niet verschilde van het aantal emboli in arteriolen. Wanneer er echter meer dan ongeveer 20 witte bloedcellen per minuut langs de wand van het aangeprikte vatsegment rolden was de productie duidelijk lager dan in de arteriolen (hoofdstuk 8). Dit resultaat kan betekenen dat er inderdaad een rechtstreekse invloed is van de rollende witte bloedcellen op de reactie van de bloedplaatjes. Het zou ook zo kunnen zijn, dat zowel het toegenomen aantal rollende witte bloedcellen als de daarmee gepaarde gaande verminderde reactie van de bloedplaatjes een afspiegeling zijn van een veranderd functioneren van de endotheelcellen.

Een tweede interessante bevinding in hoofdstuk 8 was dat het aantal rollende witte bloedcellen zelf ook beïnvloed werd door de thrombo-embolische reactie. Het aantal rollers, geteld ná aanprikken, bleek af te nemen bij het passeren van de thrombus. Dit effect trad echter alleen op wanneer de thrombus emboli produceerde of geproduceerd had. De daling in het aantal rollende witte bloedcellen was niet het gevolg

van veranderd stromingsgedrag van het bloed rondom de thrombus of van het wegvoeren van witte bloedcellen in wegschietende emboli. Deze bevindingen suggereren dat er door de geaggregeerde bloedplaatjes in een "emboliserende" thrombus of door cellen in de beschadigde vaatwand stoffen worden geproduceerd die maken dat rollende witte bloedcellen de wand loslaten.

De resultaten in hoofdstuk 8 geven aan dat er *in vivo* sprake is van een wederzijdse functionele beïnvloeding tussen bloedplaatjes en witte bloedcellen, waarbij ook de vaatwandcellen betrokken zouden kunnen zijn.

Prostaglandine-productie. Zowel de cellen in de vaatwand als de bloedplaatjes produceren stoffen uit meervoudig onverzadigde vetzuren die in staat zijn de interactie tussen bloedplaatjes en de vaatwand positief of negatief te beïnvloeden. Deze stoffen worden prostaglandines genoemd. De rol van prostaglandines tijdens de thrombo-embolische reactie in arteriolen en venulen werd onderzocht door hun productie te remmen (hoofdstuk 9). Daartoe werden de konijnen behandeld met aspirine. Mits gegeven in voldoende hoge dosering, remt aspirine de productie van prostaglandines door zowel de vaatwand als de bloedplaatjes. Deze behandeling bleek de thrombo-embolische reactie in arteriolen en venulen op verschillende wijze te beïnvloeden, maar resulteerde niet in het verdwijnen van het onderlinge verschil in reactie. In de arteriolen had de behandeling met aspirine een duidelijke verlenging van de embolisatie periode tot gevolg, terwijl dit in de venulen niet het geval was. In de venulen daarentegen werd een daling in de snelheid van embolisatie gevonden, terwijl deze snelheid in de arteriolen niet veranderde. Het effect van de aspirine was niet het gevolg van een verandering van het stromingsgedrag van het bloed of, in de venulen, van een verandering in het rollen van de witte bloedcellen. Het lijkt er daarom op dat de betrokkenheid van prostaglandines, die de interacties tussen bloedplaatjes en vaatwand hetzij positief hetzij negatief kunnen beïnvloeden, verschillend is in arteriolen en venulen. Een dergelijk verschil is echter niet verantwoordelijk voor het verschil in thrombo-embolische reactie tussen arteriolen en venulen.

Eindbeschouwing

De bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift wijzen erop dat het verschil in thrombo-embolische reactie na een vaatwandbeschadiging tussen arteriolen en venulen niet het gevolg is van verschillen in omgevingsfactoren, zoals het stromingsgedrag of de zuurgraad van het bloed. Blijkbaar spelen naast de bloedplaatjes de cellen in de vaatwand van beide typen bloedvaten een zodanig belangrijke rol in de thrombo-embolische reactie, dat de duur van deze reactie mede afhankelijk is van hun functioneren. Functionele verschillen tussen vaatwandcellen in arteriolen en venulen van één weefsel zijn niet eerder beschreven. Een direct effect van rollende witte bloedcellen op de reactie van de bloedplaatjes in de venulen kan niet worden uitgesloten. De relatie, zoals gevonden tussen het rollen van de witte bloedcellen en de thrombo-embolische reactie, kan echter ook een afspiegeling zijn van een gelijktijdige beïnvloeding van bloedplaatjes en witte bloedcellen door cellen in de vaatwand.

